Année 1975 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BROUSSAIS - HOTEL - DIEU

187

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Annie PERCIE DU SERT, née MALON

le 13 juillet 1948 à PARIS XIIe

Presentée et soutenue publiquement le 1975

EFFICACITE ET TOLERANCE DU METASULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE EN HEMATOLOGIE

Président : Mr. Jacques BOUSSER, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1975 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BROUSSAIS - HOTEL - DIEU

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Annie PERCIE DU SERT, née MALON

le 13 juillet 1948 à PARIS XIIe

Presentée et soutenue publiquement le 1975

EFFICACITE ET TOLERANCE DU METASULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE EN HEMATOLOGIE

Président : Mr. Jacques BOUSSER, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Mari, Michel

A ma Fille

A mes Parents

Ils m'ont fait bénéficier de leur soutien jusqu'à ce jour.

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection et de ma sincère reconnaissance.

A mon Frère

A ma Famille

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le remercions de l'accueil et de la compréhension qu'il a bien voulu nous témoigner.

A Monsieur le Professeur Agrégé ZITTOUN

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse.

Nous le remercions de son aide et de son enseignement

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A tous nos amis, Médecins, Techniciens de Laboratoire

Mademoiselle M. BOUCHARD

Madame le Docteur J. FACQUET DANIS

Nous remercions

Madame GUERRATTE (Laboratoire de l'I S H)

pour sa participation.

P L A N

I - GENERALITES

1 - Indications de la corticothérapie en hématologie

2 - Complications de la corticothérapie: en particulier en hématologie

3 - Actions des corticostéroïdes en hématologie

4 - Le métasulfobenzoate de prednisolone : Présentation (MSBP)

II - UTILISATION DU MSBP - Matériel et méthodes

1 - Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

2 - Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

3 - Dans les anémies hémolytiques auto immunes (AHAI).

4 - Dans la maladie de Hodgkin (MDH)

III - RESULTATS ET DISCUSSION

A - Efficacité du MSBP

1 - Dans le PTI

2 - Dans le MDH

3 - Dans les AHAI

4 - Dans les LAL

5 - Dans les LLC

B - Tolérance du MSBP

1 - Les accidents infectieux

2 - Les accidents digestifs

3 - Les accidents liés à l'activité hydroélectrique et à l'activité glucido lipidique des corticoïdes

a) - prise de poids et obésité facio tronculaire,

b) - le diabète stéroïdien

4 - Accidents liés au catabolisme protidique

a) - sur la peau

b) - sur le muscle

c) - sur l'os

5 - Les accidents liés au freinage de l'axe corticotrope

6 - Les troubles psychiatriques

IV - CONCLUSION

I - GENERALITES

1 - Les indications des corticoïdes en hématologie sont très nombreuses car ils sont entre autre lympholytiques et immunodépresseurs.

C'est pourquoi; ils sont surtout utilisés dans les leucémies lymphoïdes aiguës ou chroniques (et états apparentés), dans les anémies hémolytiques auto immunes et le purpura thrombopénique idiopathique. La nature auto immune de ce dernier, bien que moins facilement mis en évidence à cause des difficultés de détection des auto anticorps anti plaquettes, est également probable.

2 - La corticothérapie d'une façon générale n'est pas anodine et les effets secondaires sont décrits par de nombreux auteurs (19;21). On peut citer :

- la rétention hydrosodée, constatée sur l'augmentation de poids, l'augmentation de la tension artérielle; l'augmentation de la natrémie et la diminution de la natriurie,

- la fuite potassique, constatée cliniquement sur l'apparition d'une asthénie, de crampes musculaires et biologiquement sur une baisse de la kaliémie; une augmentation des bicarbonates, une augmentation de la kaliurie et accessoirement un électrocardiogramme perturbé,

- l'amyotrophie, suspectée devant l'apparition de douleurs à type de crampes musculaires avec sensation de diminution de force; biologiquement l'uricémie est augmentée, les protides sanguins abaissés,

- les fractures diverses (essentiellement les tassements vertébraux). L'ostéonécrose aseptique suspectée devant des signes radiologiques.

- L'apparition d'un diabète sucré, la recherche d'hyperglycémie et de glycosurie n'est cependant pas systématique chez tous les malades traités par corticoïdes,

- L'insuffisance surrénale suspectée devant une asthénie, une baisse de la tension artérielle; des troubles digestifs, des crampes musculaires, une hypoglycémie.

- les accidents digestifs, de la brulure à l'ulcus compliqué,

- les accidents de surinfection (à germes banaux virus, BK, mycoses)

- les troubles psychiques suspectes devant l'apparition de troubles du comportement (euphorie, boulimie, état dépressif ou maniaque, insomnie) ou neurologiques (convulsions).

Les risques sont particulièrement grands en hématologie d'autant que :

- certaines affections, telle que la leucémie aiguë lymphoblastique nécessitent de fortes doses (2 mg/kg/jour de prednisolone).

- d'autres nécessitent des traitements à doses encore assez fortes mais prolongées (anémie hémolytique auto immune);

- presque toutes ces affections sont déjà accompagnées souvent de "terrain fragile", de carence immunitaire, de leucopénie (on sait aussi que la prednisone diminuerait l'activité phagocytaire des macrophages).

3 - Action des corticostéroïdes en hématologie (9, 22)

L'action de la prednisone sur le cycle cellulaire a été démontrée. Elle empêche le passage de la phase G_1 à la phase S mais n'a aucune action sur les cellules en phase S et par conséquent n'arrête pas la mitose. Essentiellement sur la lignée lymphoïde, on observe une inhibition de l'incorporation de l'uridine dans les acides nucléiques; par une diminution de l'ARN polymérase, d'où découle une diminution de la synthèse de l'ARN et des protéines. Il en

résulte une cytolyse pour la lignée lymphoïde. On peut en rapprocher les involutions lymphoïdes lors de la puberté. De même on constate l'action bien connue des corticoïdes sur les seules leucémies aiguës lymphoblastiques.

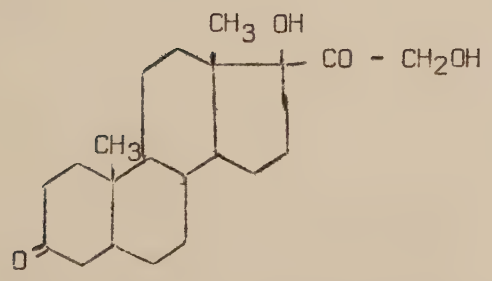
- l'action des corticoïdes sur les tissus hématopoïétique normaux reste très controversée. On n'observe pas constamment de stimulation de la moelle : l'absence d'effets favorables dans la quasi totalité des cas d'aphasie médullaire est à noter.

- - La prednisolone ne diminuerait pas l'action phagocytaire et vactéricide de la série granuleuse alors que les propriétés bactéricides et de chimiotactisme seraient particulièrement réduites en ce qui concerne le monocyte, après administration de prednisolone.

4 - Le métasulfobenzoate sodique de prednisolone : MSBP - Présentation :

C'est un produit de synthèse obtenu par estérification de la fonction alcool primaire en C_{21} de la prednisolone. Il est présenté sous forme de comprimés solubles et effervescents dosés à 5 mg de prednisolone-base.

Il s'agit d'un dérivé delta non fluoré, qui possède les mêmes qualités que la prednisolone car sa structure moléculaire n'est pas modifiée.



L'action anti inflammatoire de ces composés delta serait environ quatre fois supérieure à celle de la cortisone et de l'hydrocortisone, alors que leur action

sur la rétention hydrosodée et la déperdition potassique n'est sensiblement pas augmentée (20).

Le métasulfobenzoate de prednisolone conserve donc d'une part, l'activité et l'efficacité des dérivés habituels des delta corticoïdes, d'autre part, son hydrosolubilité permet une absorption per os sous forme liquide.

Nous nous sommes proposés d'étudier dans ces conditions, son efficacité et sa tolérance en hématologie, ce corticoïde ayant été très largement utilisé dans le service depuis plusieurs années.

oOo

II - UTILISATION DU M.S.B.P.

MATERIEL ET METHODES

Ont été retenus 96 dossiers de malades répartis de la façon suivante :

- 20 leucémies aiguës lymphoblastiques,
- 20 purpuras thrombopéniques idiopathiques,
- 20 maladies de Hodgkin,
- 19 anémies hémolytiques auto immunes,
- 17 leucémies lymphoïdes chroniques.

Les critères de sélection sont les suivants : l'ordre alphabétique et les cas les plus récents. On peut donc considérer qu'il s'agit d'une sélection au hasard.

Le diagnostic a été établi selon les méthodes cytologiques, cytochimiques, et immunologiques en usage dans les services d'hamatologie.

1 - Dans la leucémie lymphoïde chronique :

Le diagnostic a été établi sur l'hyperlymphocytose sanguine aux environs de 50 000 leucocytes par mm3 (minimum dans notre série 11500 leucocytes, maximum 260 000 leucocytes) et médullaire (plus de 50 % de lymphocyte : minimum 56 %; maximum 91 %). Les signes cliniques habituels étaient plus ou moins présents, le syndrome spléno-ganglionnaire étant absent dans 3 des 17 cas analysés.

Le MSBP a été prescrit dans 12 cas de leucémies lymphoïdes chroniques en poussée, avec volumineuses adénopathies, en association avec le chlorambucil. Le corticoïde diminue le volume ganglionnaire mais augmente le taux des leucocytes le chlorambucil diminue le taux des leucocytes.

Il a par ailleurs été prescrit dans 3 cas de leucémie lymphoïde chronique avec insuffisance médullaire, en association avec un androgène, le méténolone. Dans 2 autres cas, avec anémie hémolytique auto immune, le MSBP a été prescrit seul.

La posologie était en moyenne de 1 mg/kg/jour pendant 2 mois. 1 malade ayant reçu un traitement discontinu pendant 7 ans.

2 - Dans la leucémie aiguë lymphoblastique :

Le diagnostic a été établi sur l'aspect cytologique et cytochimique (PAS + en grains ou moths, noir soudan B, peroxydases, phosphatasea acides, estérases : négatif et sur le dosage du lysosyme quand il a été effectué, dans ce cas il est inférieur à la normale.

Le MSBP a été utilisé 7 fois associé à la vincristine, 6 fois à la vin - cristine et la L asparaginase, 1 fois à la L aspariginase seule, 5 fois à la vin-cristine et la cytosine arabinoside et une fois à la cytosine atabinoside seule.

La posologie était en moyenne de 2 mg/kg/jour durant 1 à 2 mois.

3 - Les 19 cas d'anémie hémolytique auto immune (diagnostiquées sur une anémie normocytaire ou légèrement macrocytaire avec splénomégalie, augmentation de la bilirubine libre, augmentation des réticulocytes, et présence d'auto anticorps avec un test de Coombs positif); comportaient selon la classification de Salmon, 4 cas de type I à agglutinines froides; 3 cas de types II gamma M + C' sans agglutinines froides : (2 cas étant secondaires à une leucémie lymphoïde chronique et 1 cas à un lupus érythémateux disséminés), 2 cas de type III (C'), 7 cas de type IV (gamma G) et 3 cas mixtes de type V (gamma G + gamma M + C').

La posologie a été en moyenne de 1 mg/kg/jour pendant 1 à 2 mois; suivi d'un traitement d'entretien de 0,5 à 0,3 mg/kg/jour pendant 1 mois. 6 patients ont reçu un traitement d'une durée égale ou supérieure à 1 an; 12 malades ont reçu une corticothérapie continue. 7 ont reçu une corticothérapie discontinue.

Chez certains malades présentant une résistance relative aux corticoïdes ou une corticodépendance a été associé un traitement immunodépresseur par le chlorambucil (0,03 à 0,1 mg/kg/jour) (6 cas), et par l'azothroprine (1 cas) (2 mg/kg/jour). Un malade a été splénectomisé.

4 - Les 20 cas de purpura thrombopénique étaient tous de type idiopathique : nous avons exclu de cette étude les formes secondaires, à origine médicamenteuse, infectieuse ou secondaires à une hémopathie). Le diagnostic a été établi sur la thrombopénie, l'origine périphérique est prouvée par la présence en nombre normal ou supérieur à la normale de mégacaryocytes à la lecture de la moelle osseuse et par la diminution de la durée de vie des plaquettes.

16 malades ont reçu des doses inférieures à 1;5 mg/kg/jour et 4 des doses supérieures à 2 mg/kg/jour.

La durée du traitement est variable. Pour 12 malades, elle est inférieure ou égale à 3,5 mois.

Pour 6 malades, elle est comprise entre 3,5 mois et 5 mois; et 2 malades ont dû être traités par petites doses (10 mg/jour) pendant 1 an.

Dans 2 cas le chlorambucil a été associé.

1 seul malade a subi un traitement mixte d'abord continu puis discontinu. Les 19 autres ont reçu un traitement continu.

En nous référant à la classification adoptée dans la littérature, dont les critères sont essentiellement des critères évolutifs, la MSBP a été prescrit dans 14 cas de purpuras chroniques, 4 cas de purpuras aigus et 2 cas de purpuras subaigus.

5 - Enfin parmi les 20 cas de maladies de Hodgkin dont la répartition selon les types topographique et histologique est la suivante :

- 6 formes A (sans signes généraux) dont 3 stades I; 1 stade II et 2 stade IV.

- 14 formes B (avec signes généraux) dont 4 stade II, 5 stade III et 5 stade IV.

Selon la classification histologique de Lukes, on note 15 types 3, forme la plus fréquente habituellement.

16 malades ont reçu une polychimiothérapie de type "MOPP", dont le protocole est la suivant :

6 cures de 15 jours de traitement espacées de 15 jours sans traitement, Chaque cure associant :

- MSBP 40 mg/m2 les jours, 1 à 14 lors des première, troisième et cinquième cures;

- Vincristine 1,4 mg/m2 les jours 1 et 8

- Moutarde azotée 6 mg/m2 les mêmes jours 1 et 8

- Procarbazine 100 mg/m2 les jours 1 et 14, parfois précédée ou suivie de radiothérapie.

1 malade a reçu une corticothérapie isolée après irradiation, 2 ont été traités par MBP + bléomycine et 1 par MBP + alcaloïde de la pervenche.

Au total 11 malades sur 96 ont reçu une corticothérapie discontinue, c'est-à-dire une dose unique 1 jour sur 2 en une seule prise.

III - RESULTATS ET DISCUSSION

A - EFFICACITE DU METASULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE

Celle-ci ne peut être strictement appréciée que dans certaines catégories (purpura thrombopénique, idiopathique, anémie hémolytique auto immune); car s'il existe une association médicamenteuse, on ne peut juger de l'efficacité que de l'association.

RESULTATS DANS CHAQUE CATEGORIE

1 - Dans le purpura thrombopénique idiopathique : (tableau I)

L'échec complet signifie l'absence de remontée plaquettaire. La guérison (excellent résultat) signifie l'absence de rechute avec un recul de plus de trois mois après l'arrêt de la corticothérapie. Entre ces deux cas extrêmes nous avons situé les bons résultats et les résultats médiocres lorsqu'existent une amélioration clinique et une remontée plaquettaire; la nuance entre bon et médiocre étant lié au chiffre plaquettaire supérieur ou inférieur à 200 000. Si l'on définit comme faible dose, une dose inférieure à 1;5 mg de prednisolone par kilo de poids et par jour et comme forte dose une dose égale ou supérieure de 2 mg de prednisolone par kilo et par jour, 16 malades ont reçu des faibles doses et 4 de fortes doses. Par ailleurs on peut rappeler qu'il s'agissait dans notre série de 4 purpuras aigus, 2 purpuras subaigus et 14 purpuras chroniques.

Dans ces conditions, nous avons obtenu 25 % de guérisons définitives, 30 % d'echecs et 45 % de résultats moyens. Ces pourcentages étant établis sans tenir compte des doses faibles ou fortes de corticoïdes, données, ni de la classification des purpuras thrombopéniques idiopathiques en aigus, subaigus ou chroniques.

Si l'on compare à la littérature en particulier aux travaux de Larrieu et coll. (12) sur une série de 113 malades recevant de la prednisone (cortancyl) pour un purpura thrombopénique idiopathique et dont les résultats thérapeutiques sont les suivants : 15 % de guérisons, 37 % d'échecs, 48 % de résultats moyens, on constate des résultats équivalents, nos résultats semblent meilleurs, mais la différence n'est probablement pas significative car notre échantillonnage est plus petit.

2 - En ce qui concerne la maladie de Hodgkin (Tableau n° II)

On ne peut juger que de l'effet global du MOPP; la prednisone ou la prednisolone ayant encore un rôle mal défini dans cette polychimiothérapie; traitement seulement symptomatique pour certains, actifs par lui-même pour d'autres auteurs.

Dans notre étude, utilisant le plus souvent l'association MOPP-radiothérapie, on observe 85 % d'excellents résultats (2 échecs et 1 rechute précoce sur 20 malades traités). L'efficacité a été appréciée sur la réduction du volume des adénopathies superficielles et profondes et sur une amélioration de l'état général. On note en particulier un effet très favorable sur la fièvre (15 malades ont eu une amélioration rapide 24 h. après le début du traitement, de l'état général avec apyrexie. Dans 3 cas on note une disparition rapide du prurit. 1 rechute sur 8 stades I et II traités, 2 échecs sur 12 stades III et IV.

En fait, les pourcentages exacts de rémission complète et de guérison sont encore une donnée très discutée, dépendant pour une large part de la nature des maladies de Hodgkin traitées, donc du recrutement des malades, plus que du protocole thérapeutique lui même. On observe actuellement une tendance à l'unification des thérapeutiques, (18, 30) sachant que la polychimiothérapie est nettement supérieure à la monochimiothérapie, et que la combinaison de plusieurs

méthodes thérapeutiques est recommandée, en particulier radiothérapie à haute énergie et polychimiothérapie.

Nos résultats sont donc comparables à ceux publiés dans la littérature et utilisant la prednisone : globalement 81 % de rémission complète pour Amiel et Mathe (1).

90 % de rémission complète pour Boiron et coll. (5) sur 98 malades ayant une maladie de Hodgkin au stade I et II traités par la séquence polychimiothérapie de type MOPP et radiothérapie élargie, et 84 % de rémission complète dans les formes diffuses au stade III et IV sur 204 malades traités.

3 - Les anémies hémolytiques auto immunes (Tableau n° III)

ont répondu au MBP favorablement dans 50 % des cas enciron. Ce qui est en rapport avec les publications actuelles récentes (ANDRE et NAJMAN (3) utilisant la prednisone. Dans ces cas l'efficacité est obtenue après 3 ou 4 mois environ.

Passé ce délai; les chances de réponses favorables à la corticothérapie semblent nettement diminuées, c'est dans ces conditions que nous avons associé un immunodépresseur (9 cas sur 19). Ainsi a-t-on obtenu dans cette série traitée par association, 4 bons résultats, 3 résultats médiocres et 2 échecs.

Les résultats selon le type sérologique n'ont pas de signification statistique sur cette série très courte.

On peut cependant noter que les anémies hémolytiques auto immunes de type gamma G enregistrent le meilleur pourcentage de bons résultats, alors que les cas avec agglutinines froides ont un pronostic plus défavorable; ce qui est en accord avec la littérature (Crosby and Rappaport (7).

4 - En ce qui concerne les leucémies aiguës lymphoblastiques (Tableau n°4), on ne peut juger que de l'association, le plus souvent, Vincristine, MSBP.

Sur notre série d'adultes, nous avons obtenu 70 % de rémission complète en moins d'un mois (examen clinique normal,)hémogramme normalisé, moelle de richesse correcte) 20 % de rémission incomplète (absence de leucoblastose sanguine, mais chiffre globulaire abaissé et 5 à 15 % de leucoblastes dans la moelle) et 10 % d'échecs (aucune modification clinique ou hématologique en dehors d'un appauvrissement médullo sanguin.

Nos résultats sont donc très comparables à ceux obtenus par Jean Bernard (9) 75 % de rémission complète avec la prednisone, en association avec les autres agents chimiothérapiques.

Boiron et collaborateurs (4) ont obtenu chez l'adulte 75 % de rémission complète et Mathé et coll. globalement 72,5 % de rémission complète.

On peut dire que le Métasulfobenzoate sodique de prednisolone, à dpses massives en association avec les autres agents chimiothérapiques, possède une efficacité au moins comparable à celle de la prednisone dans la leucémie aiguë lymphoblastique.

5 - Dans la leucémie lymphoïde chronique, (Tableau n° V), 12 malades ont présenté une diminution de volume des organes lymphoïdes avec amélioration de l'état général. Comme c'est habituellement le cas dans cette maladie; il n'a pas été observé de rémission complète thérapeutique, le malade gardant toujours une lymphocytose même modérée.

On retrouve ici comme dans la littérature et avec le même pourcentage de bons résultats une indication intéressante de la corticothérapie associée ou non au Chlorambucil : ce sont les formes avec anémie et thrombopénie et les formes avec anémie auto immune. Dans ces cas des doses assez élevées de prednisolone

TABLEAU I — PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

NOM	Age	Type de purpura	Posologie	Durée	Très bon	Moyen	Médiocre	nul	Splénectomie
AIL	58	chronique	60 mg puis	10 j.		+			
BAR	59	Aigu	60 mg 11 j. puis	1 mois	+				-
BEL	18	chronique	150mg 21 j. 1 100 mg 15 j.	1,5 mois				+	
BLA	37	chronique	50mg 10 j. et	1 mois				+	
BRE	67	Aigu	70mg 24 j. 50 mg 2 m 35 mg 1 m	4 mois		+			
BOU	71	Chronique	60mg 21 j.et	1 mois		+			+ guérison
BUR	55	Subaigu	50mg 24 j et	2 mois	+				⇒
CAI	80	Subaigu	30 mg	1 mois	+				
DOM	25	Chronique	100mg 45 j et	2 mois			+		+ guérison
DUC	89	Chronique	60mg 1 m.et	12 mois		+			
FAC	20	Chronique	50 mg 25 j et	1 mois		+			
FAL	55	Chronique	80 10 j et	1 mois				+	+ guérison
GAN	74	Chronique	60mg 8 j. et +chlorambucil	3 mois		+			
CHEF	32	Aigu	60 mg puis	1 mois	+				
LAU	63	Chronique	120,90,30 mg	6 mois		+			
POD	71	Chronique	100mg 3 m + chlorambucil	3 mois			+		
GEY	46	Chronique	80mg 2 m et	5,5 mois			+	+	+ guérison
RID	60	Chronique	180-120mg	1,5 mois				+	+ guérison

TABLEAU N° II - MALADIE DE HODGKIN

NOM	Age	Traitement Posologie du corticoïde	Durée	Type	Résultat Bon	Echec		
LAR	72	40	2 mois	S.Rx	+		II	B
NAV	42	70 mg		MOPP	+		IV	B
MEN		75 mg		MOPP		+	III	B
		25 mg, Velbe				+		
		50mg Natulan				+		
		70mg Bléo			+			
LAM	29	70 mg		MOPP + Rx		+	III	B
LAU	18	60 mg		Rx + MOPP	+		II	B
MAR	22	60 mg		Rx + MOPP		+	IV	A
PAP	28	75		Rx + MOPP	+		I	A
MAT	19	60 mg		Rx + MOPP	+rechute		II	B-
MOL	40	80 mg		MOPP + Rx	+		IV	A
PRU	26	70 mg		MOPP + Rx	+		II	AB
VIV	25	80 mg		Rx + MOPP	+		I	A
HEN	40	60 mg		MOPP	+		IV	B
GUG	59	50 mg		MOPP + Rx	+		IV	B
RUS	21	60 mg		MOPP	+		III	B
ZOU	38	70 mg		MOPP	+		IV	B
VAR	39	65 mg		MOPP + Rx	+		III	B
THO	25	65 mg		Rx + MOPP	+		II	A
LUS	29	65 mg		MOPP + Rx	+		I	A
OGE	76	60 mg		MOPP	+		IV	B
PER	26	60 mg		+ Endoxan	-	+	III	B
				+ Oncovin		+		
				MOPP				
				+ Bléom.	+ rechute			

TABLEAU N° III - ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO IMMUNE

NOM	Age	type d'AHAI	Traitement					Résultats			Splénomégalie
			Posologie	Durée	Continu	Discontinu	Association	Bon	Médiocre	Echec	
VAS	16	V	150 mg 100 mg 60 mg 20 mg	2 mois 2 mois 3 mois 4 mois	+	-	-	+			+
CHA	70	II	60 mg 20 mg	5 mois 13 mois	+	-	Chlor.+	+			-
ABG	50	I	45 mg	2 ans	-	+	+		+		-
UM	45	IV	100mg 120mg 60 mg	1 mois 1 mois 2 mois	+	-	-	+			-
DOU	80	IV	30 mg	4 mois	+	-	-	+			
BER	48	II	30 mg	2ans	-	+	+		±	-	-
BOU	70	III	60 mg	1 mois	+	-	-		+		-
BEK	30	IV	60 mg	3 mois	+	-	-	+		-	-
BER	65	I	30 mg	4 mois	-	+	+		+		
FOU	63	V	80 mg 30 mg	3 ans	-	+	+			+	
CHA	67	IV	80 mg	4 mois	-	+	-	+			
ATH	73	III	30 mg	4 mois	+	-	-			+	
CHO	75	I	80 mg	3 mois	+	-	+	+			
DEC	80	I	60 mg 50 mg 20 mg	2 mois 6 mois 4 mois	+	-	+			+	
CAT	73	IV	60 mg	4 mois	+	-	-	+			
REU	73	IV	60 mg	5 mois	+	-	+	+			
NAR	63	IV	100mg 80 mg	15 j 1 mois	-	+	-			+	
CHO	83	II	35 mg	18 mois	+	-	+		+		
FIR	69	V	80 mg	2 ans	- +	-			+		

TABLEAU N° IV - L A L

Nom	AGE	Résultats Rémission compl. RC Rem.incom. RI, Echec E	Traitement (Solupred (S) dose, durée med. associé.Dose totale DT
ALV	67	RI	S 80 mg x 21 j. Rubida 100 mg, Oncovin DT : 6,5 mg cylosar DT 400 mg
ATL	48	RC après 24 j. du Tt	S (80 mg x 15 j Cylosine 100 mg
BAB	69	R + C 6% Bl. Rich.++	S 150 mg x 15 j. Oncovin DT 5 mg
CHA	51	RC apr. 25 j. de Tt	S 100 mg x 30 j Oncovin DT 12,5mg
COU	43	RC Ap. 25 j. de Tt	S 140 mg x 30 Oncovin DT 12 mg Cylosine DT 1400 mg
FAS	57	RC en 15 jours	S 160 mg x 15 j Oncovin DT 6 mg
FOR	26	RC en 3 semaines	S 150 mg x 22 j Oncovin DT 9 mg Cylosine DT 200 mg
JOUR	21	RI	S 150 mg x 40 Oncovin 9 mg et Asparginase RC
LEB	42	RI	S 80 mg x 80 j Oncovin 2,8 x 8 et Asparaginase RC
MAR	48	RC en 15 jours	S 100 mg x 25 j Oncovin DT 6 mg
MAS	29	1 E 2 E 3 E après 4 mois 1/2	Cylosine + thioquinine S 120 x 8 j Oncovin DT 4 mg S 120 mg x 15 Asparaginase 30 000 u x 2/j
MIC	19	RC après 8 mois	S 120 x 30 j Oncovin DT 6 mg
OLI	24	P2 RC après 1 mois	S 80 mg x 45 j Oncovin DT 8 mg Cylosar 100 mg x 15 j
POL	5	1- RC en 4 sem. 2-rechute précoce 2 mois après avec RC E	S 28 mg x 40 j Oncovin DT 4 mg S 25 mg x 30 j Oncovin DT 4 mg S 150 mg x 48 j - Oncovin
REN	31	RC en 14 jours	S 80 mg x 20 j.Asparasinase 100000 x14 j
TIX	39	RC av. rechute	S 140 x 40 j + Oncovin DT 5 mg Asparaginase 500 000 U
BEN	18	E	S 120 x 30 j. Oncovin DT 10 mg, Asparaginase 100000 x 15 j. RC
DUP	28	RC ap. 10 j. de Tt	S 120 x 30 j.Oncovin 2mg, Cylosine 100mgx8
FAN	60	E et RI	Daminomycine,Oncovin, S 120x30 S 120 mg,Asparaginase 4000 U

TABLEAU N° V - L L C

NOM	Age	Volumineuses adénopathies	Insuffisance médullaire	Coombs	Traitement				Efficacité			
					Cortic. seul Dose	Durée	Antimitotique +MSBP	Androgène + MSBP	Bonne	Médiocre	Nulle	Inter.
BAL	58	+	-	-			40 mg x20 j					+
BIL	61	-	+	-				30mg,17m	+			
CAM	74	-	-	-	60mg 1j/2	5 m.			+			
CAR	65	+	-	-			30mg 4 m.				+	
BOY	69	+	-	-			20mg 2 m.	+	+			
CHO	83	+	-	+	40mg	5 m.			+			
COR	71	+	-	-			20mg,2 m.	20mg,2 m.		+		
CAE	78	acutisation		=-			40mg,1 m.					
DES	88	+	-	-			Chloramb. 2ans S :40mg;1 mois			+		
GOM	53	+	+	-				40mg,3m.	+			
GON	81	+	-	-			40mg,2 m.		+			
LOY	72	+	-	-			30mg,9m		+			
MIN	72	+	-	-			60mg,6m.1/2		+			
MON	72	+	-	-			15mg,7 ans 1 j/2				+	
REV	73	+ splén. isolée	-	+			40mg,5 m.		+			
VAT	73	-	-	+			60 mg,3,5 m.		+			
WAR	66	+ splén. isolée		+			80mg,4 m. 1 j/2		+			

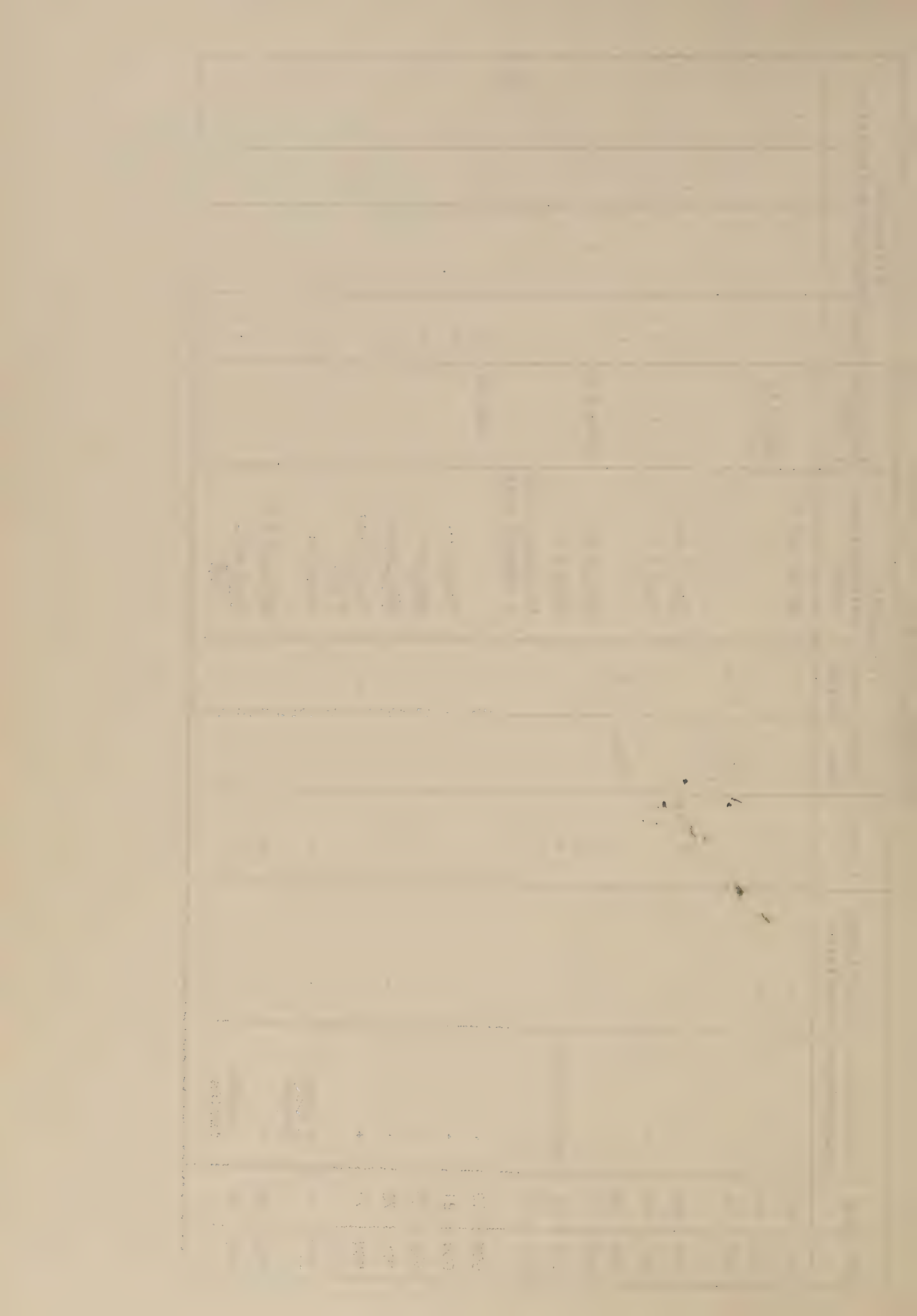


TABLEAU N° VI -

	EXCELLENTS Traitement		B O N S Traitement		MEDIOCRES Traitement		N U L S Traitement	
	continu	discontinu	continu	discontinu	continu	discontinu	continu	discontinu
- Leucémie aiguë lymphoblastique	15		4				1	
- Leucémie lymphoïde chronique			9	3	2		2	1
- Purpura thrombopénique idiopathique - MSBP seul	5		6		1		6	
} MSBP + chlor.			1		1			
- Anémie hémolytique autoimmune MSBP seul			5	1	2		1	2
} MSBP + associat.			3			3	1	1
- Maladie de Hodgkin			15		2		2	

B - TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

1 - Les accidents infectieux

Ce sont les plus fréquemment observés au cours des affections hématologiques. Il est bien connu que la corticothérapie favorise les infections tuberculeuse, à pyogènes, ou à virus; cette action étant liée à l'inhibition des réactions de défenses, en particulier à une dépression des réactions immunologiques, et à une dépression de l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles.

Dans notre étude, on observe 15 accidents infectieux sur 95 cas dont 10 à germes banaux, 3 candidoses et 2 infections virales. 6 sont apparues au cours d'une leucémie lymphoïde chronique, dont on sait qu'elle compte déjà spontanément une très fréquente carence immunitaire inhérente à la maladie; avec la fréquence spontanée des infections bactériennes ou virales responsables de la mort de nombreuses leucémies lymphoïdes chroniques.

Le délai d'apparition des infections que nous avons observées est très variable : de un à 18 mois après le début de la corticothérapie, les doses d'entretien étant en moyenne de 0,5 mg par kg et par jour. Pour Bickel (Genève) l'effet pro infectieux serait pratiquement nul avec une posologie quotidienne inférieure à 12 mg de prednisone, dose toujours inférieure à celles couramment utilisées en hématologie.

a) - La tuberculose :

Dans notre série où est employé le MSBP, dérivé de la prednisolone, à dose toujours supérieure à 20 mg/jour et ce, pendant un temps rarement inférieur

à 1 mois, aucun cas de tuberculose n'a été rapporté. Il faut noter cependant, qu'aucun des malades (sélectionnés pourtant sans tenir compte de ce critère) ne présentait d'antécédents tuberculeux.

Toutefois nous avons observé des tuberculoses au cours d'hémopathies traitées, hors série, et, dans le service, chaque fois qu'il y a antécédent tuberculeux, une chimioprophylaxie systématique est instituée.

Louyot (15) évalue à 6,6 % les accidents tuberculeux observés sur 150 malades traités. Teyssier (26), à 7,14 %, Martin-Fallet (16) à 3,79 %, Marly (23) à 6,25 %, et De Seze (23), à 0,5%;

b) - Les infections à germes banaux et virales

Parmi les 96 malades traités on observe :

- une seule septicémie à pneumocoque au cours d'une maladie de Hodgkin, non mortelle,

- trois décès par infection pulmonaire, dans 3 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (deux en aplasie, une à l'installation de la rémission complète, complication classique dans cette affection, lors de la phase aiguë,

- un abcès du poumon à klebsielles après une dose quotidienne de 100 mg de MSBP pendant 15 jours, puis 50 mg pendant 2 mois; abcès qui a pu être guéri.

- un abcès suppuré) Salmonella après 16 mois de traitement, guéri également.

- les neuf cas restants étant des infections mineures ou aisément curables : 4 injections urinaires à pyocyanique, une infection vaginale à trichomonas, 3 candidoses et 3 zonas (l'un au cours d'une maladie de Hodgkin, l'autre au cours d'une anémie hémolytique à auto anticorps).

En se rapportant à la littérature, le pourcentage d'accidents infectieux sous corticothérapie (autre que la MSBP, le plus souvent sous prednisone) est très discutable, dépendant du recrutement des malades et non semble-t-il du

corticoïde en cause. Ainsi Vignon (1959)(29) observe sur 55 malades 7 accidents infectieux soit 12,72 %; Coste et Vignon 7 sur 100 malades soit 7 %, Arlet et Toussaint 2/80 soit 2,5%, De Seze (23) n'observe que 2 septicémie sur 416 cas, et Turiaf 1964 (27) sur une série de 268 malades constate 34 accidents infectieux soit 12,6%.

On peut donc seulement dire que le MSBP compte tenu des affections traitées, des doses de corticoïdes utilisées, et des associations ne semble pas donnner un taux particulièrement élevé de surinfection 15,6 % dont 5,2 % seulement d'infections graves. Ce taux est comparable à celui de Turiaf (27) avec la prednisone, chez des malades pour la plupart atteints d'asthme ou de sarcoïdose, non immuno déprimés au moins immunodéprimés et traités avec des doses beaucoup moins importantes. Le taux est supérieur à celui de Coste mais il s'agit alors de rhumatologie et les doses efficaces sont moindres.

2 - Les accidents digestifs

Des statistiques importantes, (14), rapportées par les auteurs américains évaluent à 17,5 % les accidents liés à la corticothérapie et Gray étudiant 1361 dossiers de malades sans atteinte digestive, retient 7 % de complications digestives, alors que la fréquence de 'l'ulcère aux états Unis est de 0,15 % à 0,45%. Par ailleurs, Cooke (6) serait beaucoup plus septique quant au rôle ulcérogène des corticoïdes.

En se fondant sur neuf publications réunissant 1700 malades qui avaient reçu des corticoïdes pour différentes affections (excluant la polyarthrite rhumatoïde), il remarquait que la fréquence de la maladie ulcéreuse n'étant pas plus élevée que dans la population générale et concluait qu'aucune étude thérapeutique contrôlée n'avait été faite pour déterminer si la véritable fréquence des ulcères gastriques ou duodénaux chez les malades recevant une corticothérapie prolongée est plus grande que la fréquence ulcéreuse dans cette maladie en dehors de tout traitement corticoïde.Il est sûr qu'on manque de groupe témoin.

Néanmoins une étude portant sur 1000 cas réunissant quelques unes des statistiques publiées par des auteurs de spécialités différents (De Seze (23), Turiaf (27), Arlet et Toussaint...) a établi la fréquence suivante :

- 15,98 % de gastralgies,
- 5,74 % d'atteintes digestives graves (ulcères, perforations, hémorragie)

Selon Bickel (1965) le corticoïde employé ne semble pas provoquer plus particulièrement l'accident digestif et le risque serait le même pour tous les corticoïdes.

Dans cette série de 1000 cas la dose ingérée varie de 2,5 mg de prednisone en 11 jours à 38 g en 8 ans. Il est à noter que dans ces deux cas extrêmes : un enfant de 9 ans et une femme de 76 ans, il s'est agi d'une scène clinique brutale de perforation gastrique pour l'un, et d'hématémèse pour l'autre. Ainsi la majorité des travaux semble mener à la conclusion, que la dose ingérée n'a aucune importance dans le déterminisme des complications digestives.

Dans notre étude on observe 3 % de gastralgies chez trois malades atteints d'anémies hémolytiques à auto anticorps, âgés de plus de 70 ans et ayant reçu quotidiennement puis un jour sur deux en moyenne, 30 mg de MBP pendant 12 à 36 mois. Chez l'une de ces malades, les gastralgies ont disparues lorsque la thérapeutique a été diminuée de moitié.

Un homme de 66 ans atteint de leucémie lymphoïde chronique, ayant reçu dans un premier temps 100 mg de MSBP par jour, pendant 15 jours, puis 80 mg un jour sur deux, pendant 3 mois; s'est plaint de douleurs gastriques 3 mois après le début de la corticothérapie. Le transit oeso-gastro-duodénal a mis en évidence un volumineux ulcus de la portion verticale de la petite courbure; se posait alors le problème du maintien de la corticothérapie : En effet une dose inférieure à 4o mg/j de MSBP, a fortiori tout arrêt de la corticothérapie entrainait une hémolyse. La corticothérapie a été maintenue huit jours après, Monsieur W... présentait une hémorragie digestive suivie de collapsus. Le

malade, gastrectomisé, décédait le lendemain de l'intervention (l'autopsie révélait un ulcus aigu).

D'autre part Madame M... atteinte elle aussi de leucémie lymphoïde chronique, ayant reçu pendant sept ans, 15 mg de MSBP quotidiennement avec par épisode un traitement discontinu, a fait une hématémèse, révélant un ulcus gastrique siégeant sur la petite courbure.

Ainsi sur les 96 patients traités, ont été observé deux ulcus gastriques confirmés, et révélés dans les deux c as par une hémorragie digestive.

Si l'on compare aux différents travaux précédemment cités, il semble que le métasulfobenzoate sodique de prednisolone, ait une meilleure tolérance digestive, 3,1 % contre 15,98 % de gastralgies (14), et qu'il soit moins responsable d'accidents digestifs très graves, 2,1 % contre 5,74 % (14). Et contrairement à ce qui a été dit, on constate, u ne influence des doses massives et des traitements prolongés sur l'apparition des accidents graves (mais on n'est pas à l'abri de tels accidents lors des traitements de courte durée avec des doses plus fortes : cas récent (hors série) d'un MOPP avec perforation d'un ulcère méconus après quatre jours de traitement).

Toutefois on ne peut que constater la supériorité réelle du métasulfobenzoate sodique de prednisolone par rapport aux autres corticoïdes, quant à sa tolérance digestive, peut être due à sa forme soluble ?

3 - Accidents liés à l'activité hydro électrique et à l'activité glucido lipidique des corticoïdes.

a) - Prise de poids et obésité facio tronculaire :

La fréquence de cet inconvénient est difficile à apprécier, souvent il n'est pas noté dans ses formes mineures parce qu'habituel.

Selon Coste et Vignon, 65 % des malades traités ont une prise de poids supérieure ou égale à 10 kg; 26 % selon Louyot (15), 20 % d'obésités vraies selon Arlet et Toussaint, 53 % d'obésité et d'oedèmes selon Turiaf. Tous ces auteurs ont utilisé un corticoïde autre que le MSBP (principalement la prednisone).

Dans notre étude on observe seulement deux prises de poids inférieure à 10 kg, ce qui est négligeable. Le faciès lunaire est noté à des degrés divers dans 9 cas recevant un traitement continu (il s'est développé à l'exclusion de toute surcharge pondérale chez 7 de ces malades). Son délai d'apparition est d'environ 3 mois (minimum 1 mois, maximum 4 mois) pour des doses quotidiennes variant de 30 à 100 mg de MSBP. Pour Vignon (29), ce faciès lunaire est pratiquement constant/ Pour Arlet et Toussaint, il atteint 58 %. Pour Louyot (15), 20 % seulement.

Par ailleurs, dans notre série, aucune érythrose de la face, aucune hypertrichose n'a été observée seulement 2 acnés après un mois de traitement.

On constate ainsi une moindre fréquence de la prise de poids et de l'aspect cushingoïde, avec le métasulfobenzoate sodique de prednisolone, du moins à un degré suffisamment important pour frapper le clinicien et être mentionné dans l'observation.

Nous avons d'ailleurs eu l'impression que ces effets secondaires étaient beaucoup moins marqués avec les traitements discontinus.

b) - Le diabète stéroïdien :

Dans notre série, 2 cas de diabète relevés après un mois de traitement par le MSBP à la dose de 0,5 à 1,5 mg/kg/jour ont facilement régressé à l'arrêt des corticoïdes. Par ailleurs 4 malades diabétiques n'ont pas vu leur diabète aggravé par le MSBP et n'ont pas dû modifier leurs doses anti diabétiques.

La fréquence de ce diabète varie selon les auteurs pour Black et Burneim 1,7 % pour Vignon 1,81 (19), Arlet et Toussaint relèvent 3,75 %, Turiaf 1,5 % (27).

Laroche en 1965 a observé une augmentation significative de la glycémie, sous traitement cortisonique, chez 25 % des sujets de famille non diabétique, 88 % des sujets prédiabétiques et 86 % des obèses.

Levy a constaté (13) l'apparition d'un diabète chez un garçon de 11 ans leucémique traité par la prednisone 2,5 mg/kg/jour au total 100 mg. Le diabète est apparu après 3 semaines de corticothérapie.

L'étude de l'insulinémie a montré qu'il s'agissait d'un diabète insulino-prive. Le déficit en insuline s'installe progressivement. Au début du diabète la courbe d'insulinémie après injection intra veineuse de glucose est plate mais le taux de départ est normal. Au bout de quelques semaines, le taux basal est devenu très faible et la réactivité insulinique nulle. Ces modifications sont d'autant plus frappantes que la corticothérapie a pour effet constant chez le sujet non diabétique d'augmenter la réactivité insulinique et de la maintenir accrues lors de traitements même très prolongés.

Levy (13) remarque que dans l'hypercorticisme expérimental, tant du chien dans les essais de Campbet et d'Orsetti, que du mouton dans ceux de Basset, les corticoïdes entraînent au début de leur administration un hyperinsulinisme, par la suite l'insulino sécrétion faiblit et parfois le diabète s'installe. Si la première phase peut être mise en rapport avec l'hypertrophie et l'hyperplasie des îlots de Langherans décrits chez l'animal traité par la cortisone, l'épuisement pancréatique qui paraît expliquer la phase diabétique attend encore sa démonstration anatomique chez l'homme.

On sait que le diabète stéroïdien exogène peut régresser ou non à l'arrêt de la corticothérapie. Dans les cas favorables et lorsque la poursuite de la corticothérapie est indispensable, le diabète répond à l'insulinothérapie. Il répondrait aussi à l'administration de méthylbiguanide. Cette constatation trouve son intérêt lorsque les injections d'insuline sont contrindiquées, par le danger d'hémorragie ou d'infection.

On constate que 2 diabètes stéroïdiens apparus sous MSBP sont spontanément réductible mais notre série est trop petite pour conclure; on peut seulement dire que le MSBP ne semble ni plus ni moins diabétogène qu'un autre corticoïde et qu'il faut être spécialement vigilant, comme avec tout autre corticoïde, chez les sujets obèses ou à hérédité diabétique, surtout si l'épreuve d'hyperglycémie provoquée révèle un état prédiabétique.

4 - Accidents liés au catabolisme protidique :

a) - Sur la peau, nous avons seulement observé 2 cas de vergetures apparues après 3 semaines et 1 mois et demi de traitement par le MSBP à la dose de 2,5 mg/kg/jour. L'un des malades présentait des vergetures pourpres, en large bande verticale dans le dos.

Touraine, Belaich Fournet (14) parlent également de l'atrophie cutanée au cours d'une corticothérapie au long cours et Louyot sur 19 malades décrit 4,2 % de cas de vergetures graves.

b) - Sur les muscles : les corticoïdes conditionnent une amyotrophie particulièrement nette aux régions proximales, mais en fait généralisée et responsable d'une myasthénie qu'accuse le moindre effort.

Nous avons relevé 2 amyotrophies mineures et 2 majeures avec gêne à la marche, ces dernières étant le fait de 2 cas de leucémie aiguë lymphoblastique, traitées en décubitus pendant 1 à 2 mois ,par le MSBP à la dose quotidienne de 2 mg/kg et qui avaient reçu, par ailleurs, de laVincristine, dont on connaît l'effet neurologique. On sait que les complications musculaires de type myopathique sont surtout le fait des dérivés fluorés de la cortisone, en particulier de la triamcinolone. Quant à la fréquence de ces accidents, des crampes à l'amyotrophie importante, les statistiques varient selon les auteurs.

Turiaf (27) sur 268 malades a noté 78 atteintes musculaires, soit 29 % répartis de la façon suivante : 25,3 % de crampes, 1,85 % d'amyotrophie diffuse, 1,85 % d'amyotrophie localisée.

Plotz Ragan sur 222 malades observe plus de 50% de "désordres musculaires".

Hichwitch donne 3 % de myopathies

Julien (10), 3,7 % d'amyotrophie et 25,3 % de crampes.

Laugier et Netter observent une atteinte myocardique avec modification de l'ECG au cours d'un traitement prolongé par la triamcinolone et rapprochent cette observation des atteintes musculaires décrites.

Dans notre série, on remarque la posologie très élevée responsable vraisemblablement de l'apparition des troubles. A dose inférieure ou égale à 1 mg/kg/jour on ne constate aucun incidents musculaires. Les MSBP n'entraîne-rait donc de désordres musculaires graves que dans ces conditions. Nous pensons d'ailleurs que ces indicents seraient moins fréquents avec les traitements dis-continus.

c) - Les accidents osseux en particulier l'ostéoporose responsable de dou-leurs osseuses,plus exceptionnellement de fractures pathologiques, sont largement décrit dans la littérature. Il s'agit habituellement de tassements des corps vertébraux.

Dans notre série, un seul malade atteint de leucémie lymphoïde chronique a présenté une ostéoporose diffuse sévère, après 7 ans de traitement discontinu parle MSBP à la dose de 15 mg/2 jours. Turiaf (28) sur 268 malades observe 24 % d'ostéoporose, Arlet et Toussaint 6,25 %. Black et Burneim 15 %. Vignon (29) 16 %; De Seze 24 % (23), Iseman (8), 10 %.

La fréquence absolue de tels accidents est difficile à déterminer. Il faut noter que pour l'ensemble des publications, ce sont les signes d'appel clinique qui ont attiré l'attention, mais certains auteurs (Charpin, Iseman (8)), insistent sur la nécessité d'une surveillance radiologique attentive chez tous les malades soumis à une corticothérapie prolongée. L'ostéoporose radiologique

est en effet plus précoce et donc beaucoup plus fréquente qu'elle n'apparaît dans les statistiques générales.

La fréquence de telles complications, après corticothérapie prolongée semble nettement plus élevée dans la littérature, encore que nous n'ayons relevé que la seule ostéoporose sévère apparue sous MSBP.

5 - Les accidents liés au freinage de l'axe corticotrope :

Nous n'avons observé aucun cas d'insuffisance surrénale sévère à l'arrêt des corticoïdes, même en cas de traitement prolongé (18) et 2 malades décédés, chez qui ce point a pu être vérifié, avaient à l'autopsie des surrénales normales.

6 - Les troubles psychiatriques :

L'apparition de troubles psychiatriques lors de toute corticothérapie est bien connu.

Il s'agit le plus souvent d'épisodes hypomaniaques, de troubles du sommeil il est possible de voir des troubles confusionnels, surtout en cas d'antécédents neuropsychiatriques. Toutefois le pronostic de ces complications est bon car elles cèdent rapidement à l'arrêt de la corticothérapie sous traitement neuroleptique.

Dans notre série, nous n'avons observé aucun désordre psychique mineur, effet secondaire pourtant souvent signalé. Un malade atteint de leucémie aiguë lymphoblastique, sans aucun antécédent psychiatrique, a présenté une psychose aiguë 30 jours après le début d'un traitement associant Vincristine et MSBP à la dose de 120 mg/jour.

La fréquence est variable dans la littérature de 0 % d'accidents graves pour Turiaf (27) à 3,5 % pour Koupernik (11). Par contre les accidents mineurs seraient plus fréquents (Stern 18,6%)(25).

Ainsi le MSBP ne mettrait pas à l'abri des accidents graves mais ne provoquerait que très rarement des troubles psychiques mineurs.

oOo

TABLEAU N° VII

	L.A.L.	L.L.C.	P.T.I.	AHAI	M.D.H.	% total
Troubles morphologiques						
- vergetures		1		1		2,1%
- acné			1	1		2,1%
- faciès lunaire		1	2	6		9,4%
- prise de poids		1		1		2,1
Hypertension artérielle						0
Insuffisance surrénale						0
Troubles fonctionnels (fuite potassique ?)						
-asthénie					1	1,1%
- crampes					1	1,1%
Catabolisme azoté						
- amyotrophie			2**	1+1***		4,2%
- ostéoporose		1**				
- Diabète			1			
- hyperglycémie transitoire	1					2,1%
Troubles digestifs						
- brûlures gastriques				3		3,2%
- ulcus		1***		1***		2,1%
Infections						
- BK						0
- Virus				2	1	3,1%
- champignons		1		1	1	3,1%
- pyogènes	3***	5		3	1**	12,5%
Troubles psychiques	1***					1,1%

Les asthérisques indiquent les complications
++ assez sévères
+++ très sévères

TABLEAU N° VIII

	AUTEURS	%	Fréquence dans notre série
- Complications infectieuses	Turiaf et coll. Vignon et coll.	12,6% 7 %	15,6%
- Complications digestives - gastralgies - ulcus hémorragie	Levy	15,9 % 5,74 %	2,1% 2,1%
Prise de poids notable	Turiaf	12 %	2,1%
Diabète	Vignon	2%	2,1%
Complications musculaires - crampes - myopathie	Julien	25 % 3,5%	1 % 4,2%
Ostéoporose	De Seze Turiaf	24 % 6 %	1,1%
Psychose aigue	Turiaf Koupernik	0 % 3,5 %	1,1%
Vergetures	Louyot	4,2%	2,1%

CONCLUSIONS

Les corticoïdes à fortes doses sontlargement utilisés en hématologie .leur effet lympholytique en faisant une arme de choix dans le traitement des lymphopathies malignes et des affections auto immunes. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une forme de prednisolone, (corticoïde connu comme étant l'un des plus actifs et des moins toxiques, le Métasulfobenzoate de prednisolone, MSBP,) dans les catégories relativement homogènes : leucémie lymphoïde chronique (LLC-), leucémie aigue lymphoblastique (LAL), purpura thrombopénique idiopathique (PTI), anémie hémolytique auto immune (AHAI), maladie de Hodgkin (MDH).

Ce composé hydrosoluble rend commode, en cas de nécessité l'absorption, sous forme liquide, de fortes doses et peut laisser espérer une meilleure tolérance gastrique.

L'efficacité du MSBP, dans chacune de ces affections est celle que l'on peut espérer de la corticothérapie en général et nos résultats sont comparables à ceux publiés dans la littérature.

La tolérance a été relativement bonne. La fréquence des effets secondaires et des complications est comparable ou inférieure à celle observée dans différentes publications, avec en particulier la prednisone et la prednisolone.

Les accidents infectieux sont particulièrement fréquents mais cela est dû autant à l'affection traitée qu'à la corticothérapie elle même.

Les complications digestives semblent être relativement peu fréquentes du fait peut être de la forme soluble; elles peuvent néanmoins être sévères, et les règles de prudence s'imposent pour ce corticoïde comme pour tous les autres.

Enfin les complications métaboliques : prise de poids, crampes musculaires, ostéoporose,... semblent être relativement peu fréquentes et peu importantes.

Au total, 30 malades sur 96 ont présenté des troubles dus à la corticothérapie, 24 des troubles mineurs et 6 des troubles majeure : un syndrome psychiatrique, deux ulcus compliqués, une septicémie, un diabète et une amyotrophies.

Ceci n'est pas négligeable et même si dans quelques catégories, on constate une supériorité du MSBP en particulier en ce qui concerne sa tolérance gastrique, ce n'est pas un traitement anodin. Il est donc nécessaire de nepas prolonger les traitements indûment et de bien peser les indications :

Ainsi en ce qui concerne la LLC, il est préférable de ne pas traiter la LLC ordinaire, en cas d'aplasie la corticothérapie reste discutable (on avait discuté la synergie possible avec les androgènes mais des travaux récents semblent infirmer cette hypothèse). La corticothérapie ne serait indiquée qu'en cas d'hémolyse, on est alors ramené au traitement de l'AHAI.

La corticothérapie employée seule en cas d'AHAI doit être efficace en moins de 3 à 4 mois. Passé ce délai; si le résultat est nul; qu'il s'agisse d'un échec total ou d'un échec avec corticodépendance, il semble préférable d'essayer les immunodépresseurs ou la splenectomie. Dans les cas où la corticothérapie reste nécessaire, on doit rechercher la plus petite dose efficace.

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique, un traitement d'une durée supérieure à 4 à 6 semaines ne paraît pas indiquée. Si l'on obtient une rémission complète, l'arrêt du corticoïde et le relais par la L asparaginase semblent préférables. En cas d'échec, une autre chimiothérapie doit, bien sûr être tentée.

Dans le cas du purpura thrombopénique idiopathique, il ne semble pas nécessaire de poursuivre au delà d'1 mois la corticoïde seul quel que soit le résultat clinique obtenu. Si l'on constate une réchute avec passage à la chronicité (persistance des anomalies au delà du 6e mois,) il semble préférable de tenter la splénectomie. La corticothérapie n'est plus alors indiquée qu'en cas d'incidents hémorragiques et par prises de quelques jours.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMIEL J.L., MATHE G.
La chimiothérapie dans la maladie de Hodgkin
La Revue du Praticien, 1974, 24, 45, : 3975

2 - AMOR B.
Le patient sous corticothérapie
La Vie médicale 1974, 3 : 698

3 - ANDRE R., NATMAN A.
Aspects actuels des anémies hémolytiques acquises à auto anticorps
Presse Médicale 1967, 75 : 2703

4 - BOIRON M., RUSSEL A., JACQUILLAT C., WIEV M., BERNARD J.
Traitement des leucémies aiguës
La revue du praticien 1973, 23, 3 : 216

5 - BOIRON M. TEILLET F., WEISGERBER C., DANA M., JAQUILLAT C., BERNARD J.
Traitement de la maladie de Hodgkin
La revue du praticien 1974, 24 : 45 : 3971

6 - COOKE A.R.
Corticostéroïds and peptic ulcer. Is there relationship
Amer. J. Dis. Diss. 1967, 12 : 323

7 - CROSBY W. and RAPPAPORT H.
Auto immune hemolytic anemia. Analysis of hematologic observation
with particular reference to their pronostic value. A survey of 57cases
Blood 1957, 12 : 42

8 - ISEMEN J., REDON M., TABOU P.
Les risques du traitement cortisonique au long cours en rhumatologie
Le Poumon 1962, 19 : 195

9 - JACQUILLAT C.,LOISEL J.P., AUCLERC G.
La corticothérapie en hématologie
La Revue de Médecine 1972, 21 : 1404

10 - JULIEN J.L.
La corticothérapie au long cours dans l'asthme
Le poumon 1963, 46 47 : 6991

11 - KOUPERNIK cité par LEVY L.

12 - LARRIEU M.J., MESCHAKA G., CAEN J., BERNARD J.
Traitement du purpura thrombopénique idiopathique
Semaine des Hopitaux de Paris 1964, 7 : 403

13 - LEVY J.M.
Exogenous steroïd diabete in a leukemic boy. Study of insuline and GA blood levels
Arch. fr. Pediatr. 1973, 30 : 1063

14 - LEVY L.
Accidents thérapeutiques médicamenteux anticoagulants. Corticoïdes statistiques sur 1000 cas
Thèse Lyon 1970

15 - LOUYOT P.
Les conséquences de la corticothérapie prolongée
Revue de Rhumatologie 1955, 7 : 332

16 - MARTIN FALLET J.
Les complications de la corticothérapie
Alg. Med. 1961, 1 : 65

17 - MATHE G., POUILLARD P., HAYAT M., SCHARZENBARG G.L., STERESCO M.
Un facteur essentiel pour les indications thérapeutiques et le pronostic des leucémies aiguës. Leur subclassification cytologiques
La revue du Praticien 1973, 23 : 3 : 172

18 - NISON D.W.
Combination chemotherapy of Hodgkin's disease
Cancer 1974, 33 : 1499

19 - PERLEMUTER L.
Surveillance d'un traitement au long cours par les corticoïdes
Revue de Médecine 1972, 38 : 2489

20 - PERLES C.
Les corticoïdes
La clinique 1968, 639 : 63

21 - PHELIP X., GINTZ B.
Danger et limite de la corticothérapie générale en rhumatologie
Médecine Interne 1973, 8 : 373

22 - RINEHART J.J., SAGONE A.L., BALGERZAK S.P., ACKERMAN G.A., LOBLIGLIO A.F.
Effets of corticosteroïds therapy on human monocyte functions
New Engl. Journ. of Med. 1975, 292 : 236

23 - SEZE de, RIBEYRE J.
Corticothérapie prolongée dans les rhumatismes inflammatoires
Rhumatol. 1968, 5 : 29

24 - SICOT C.
Les complications digestives des traitements corticoïdes
La Revue du praticien 1975, 25 : 15 : 1123

25 - STERN M., ROBBINS E.
Psychosis in systemic lupus erythematosis
Arch. Int. Psychiat. 1960, 3 : 205

26 - TEYSSIER M.
Hormonothérapie dans la tuberculose pulmonaire
Journ. Med. de Bordeaux 1959, 11 : 1245

27 - TURIAF J., BASSET G., GEORGES R., JEANJEAN Y., BATTESTI J.P.
Aspects et prophylaxie des complications majeures de la corticothérapie au long cours dans l'asthme à dyspnée continue.
Le poumon 1963 : 19 : 1219

28 - TURIAF J., MARIAN P., JEANJEAN Y.
Les accidents osseux de la corticothérapie surrénalienne
Rev. de Rhumatologie 1956, n° spécial 1695

29 - VIGNON G., DURANT J.
Accidents et contre indications de la corticothérapie
Journal médical de Lyon 1959, 619 : 949

30 - YOUNG D.W.
Therapy for Hodgkin's disease
Ann. Int. Med. 1974, 80 : 274

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. J. BOUSSER

Vu le Doyen de la Faculté
Broussais Hotel-Dieu

Pr. HOUSSET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET